

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 31/557, A61P 43/00, 13/12	A1	(11) 国際公開番号 WO00/54808 (43) 国際公開日 2000年9月21日(21.09.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01556 (22) 国際出願日 2000年3月15日(15.03.00) (30) 優先権データ 特願平11/69696 1999年3月16日(16.03.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 熊谷洋紀(KUMAGAI, Hiroki)(JP/JP) 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 東レ腰越社宅L-302 Kanagawa, (JP) 越智靖夫(OCHI, Yasuo)(JP/JP) 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広1111 東レ手広社宅202 Kanagawa, (JP) 林 亮司(HAYASHI, Ryoji)(JP/JP) 〒251-0033 神奈川県藤沢市片瀬山3-13-9 Kanagawa, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: PROSTAGLANDIN EP4 RECEPTOR AGONIST AND TREATMENT METHOD (54)発明の名称 プロスタグランジンEP4受容体作用薬および処理方法 (57) Abstract A prostaglandin EP4 receptor agonist containing as the active ingredient a prostaglandin I ₂ derivative. This compound binds strongly to prostaglandin EP4 receptor, which makes it useful as a pharmacological tool for clarifying physiological functions mediated by prostaglandin EP4 receptor or as a drug to be used in preventing/treating diseases in which prostaglandin EP4 receptor participates.		

(57)要約

本発明は、プロスタグランジン I₂誘導体を有効成分とする、プロスタグランジン EP 4 受容体作用薬に関する。本発明の化合物はプロスタグランジン EP 4 受容体に強く結合するため、プロスタグランジン EP 4 受容体を介する生理作用の解明のための薬理学的ツール、あるいはプロスタグランジン EP 4 受容体が関与する疾患の予防／治療に用いる医薬品として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ		共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

プロスタグランジンEP₄受容体作用薬および処理方法

技術分野

本発明はプロスタグランジンEP₄受容体作用薬に関するものであり、プロスタグランジンI₂誘導体の新しい用途に関する。

背景技術

生体内でアラキドン酸の代謝産物として生成されるプロスタグランジンE₂（以下、PGE₂と略す）は子宮収縮作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、消化管蠕動の刺激作用、発熱作用、下痢作用など極めて多岐にわたる生理作用を有している。近年の研究の進歩により、これらPGE₂の生理作用は生体内で特異的な受容体に結合することにより、発現することが明らかとなった。さらに、PGE₂の結合する受容体は4つの受容体サブタイプに分類することができ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄受容体と命名されている[Coleman, R.A. et al., Pharmacol. Rev., 46, 205-229(1994)]。また、それぞれの受容体サブタイプは異なった生理作用に関与していることが分かっている。

このうちEP₄受容体は心臓、腎臓、肝臓、腸管、肺、骨などの臓器に存在し、平滑筋の弛緩、リンパ球の分化・増殖、メサンギウム細胞の増殖、線維芽細胞のコラーゲン産生などに関与していることが既に知られている。EP₄受容体に結合する化合物は、これらの臓器の疾患（例えば、腎硬化症など）に対する予防または治療薬となる可能性がある。

これまで知られているEP₄受容体に結合する化合物、すなわち、EP₄受容体作用薬としては、PGE₂をはじめとするプロスタン酸誘導体、あるいは特開平10-265454に開示される3, 7-ジチアプロスタン酸、国際公開番号第9855468号に開示されるオキサゾール誘導体などが挙げられる。

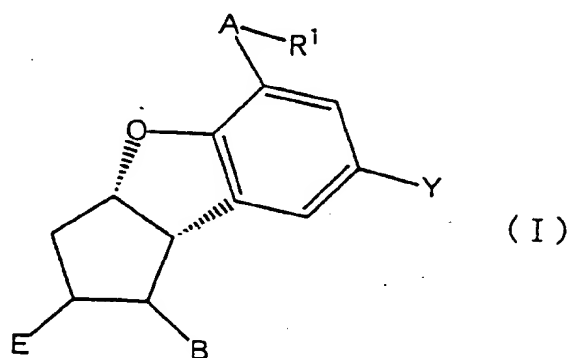
本発明は、新規な骨格のプロスタグランジンEP₄受容体作用薬を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明は、プロスタグランジン I₂ 誘導体を有効成分とするプロスタグランジン EP 4 受容体作用薬およびそれを用いたプロスタグランジン EP 4 受容体が関与する疾患を処理する方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明のプロスタグランジン I₂ 誘導体には、メタフェニレン、カルバサイクリン、イソカルバサイクリン型プロスタグランジン I₂ 誘導体が含まれるが、特に限定されるものではない。好ましくは、メタフェニレン型プロスタグランジン I₂ 誘導体が用いられ、特に好ましくは、一般式 (I)



[式中、R¹は、

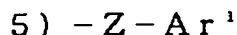
(A) COOR² ここでR²は、

- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数 1～12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3～14 の分岐アルキル
- 3) -Z-R³

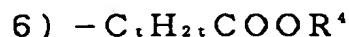
ここでZは原子価結合、またはC、H₂、で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³は炭素数 3～12 のシクロアルキルまたはR⁴の1～3個で置換された炭素数 3～12 の置換シクロアルキルであり、R⁴は水素または炭素数 1～5 のアルキル、



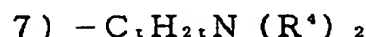
ここで、 n は1～5の整数、



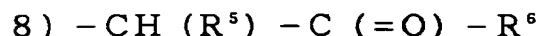
ここで Z は前記定義に同じ、 Ar^1 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニルまたは置換フェニル（ここで、置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアシルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、 p -アセトアミドベンズアミド、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ または $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ であるもの）、



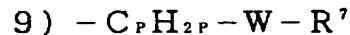
ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



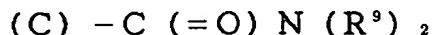
ここで R^5 は水素またはベンゾイル、 R^6 はフェニル、 p -プロモフェニル、 p -クロロフェニル、 p -ビフェニル、 p -ニトロフェニル、 p -ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、



ここで、 W は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^7-$ または、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^7 は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラキルであり、 p は1～5の整数、または、



ここで R^8 は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、



ここで R^9 は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキ

ルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わし、 R^{10} は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの R^9 は同一でも異なってもよいが、一方が $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わす場合は他の R^9 は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ではないものとする、または、

（D） $-\text{CH}_2\text{OTHP}$ （THPはテトラヒドロピラニル基）であり、

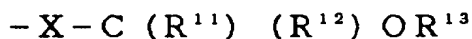
Aは、

- 1) $-(\text{CH}_2)_m-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$
- 3) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
- 4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
- 5) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 6) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または
- 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

ここで、 m は1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、



ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたは τ -ブチルであり、Xは、

- 1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 3) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

R^{12} は、

1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、

2) $-Z-Ar^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) $-C_1H_2OR^{14}$

ここで C_1H_2 は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

4) $-Z-R^3$

ここでZ、 R^3 は前記定義に同じ、または、

5) $-C_1H_2-CH=C(R^{15})R^{16}$

ここで C_1H_2 は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

ここでuは1～7の整数であり、 C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、
Eは、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたは R^2 (ここで R^2 は前記定義に同じ)を表わし、
一般式はd体、1体またはd 1体を表わす]

で表される4，8-インターm-フェニレンプロスタグランジンI₂誘導体または薬理学的に許容されるその塩が用いられる。

ここで、薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、メチルピペリジン塩、エタ

ノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、リジン塩等のアミン塩、アンモニウム塩、あるいは塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用薬は、プロスタグランジンEP4受容体を介する生理作用の解明のための薬理学的ツール、あるいは、プロスタグランジンEP4受容体が関与する疾患の予防または治療に用いる医薬品として極めて有用である。つまりプロスタグランジンEP4受容体は心臓、腎臓、肝臓、腸管、肺、骨などの臓器に存在していることが既に知られており、プロスタグランジンEP4受容体に結合する化合物は、これらの臓器の疾患の予防または治療薬となる可能性がある。例えば、実施例2において本発明化合物がコラーゲン産生抑制作用をもつことが明らかとなり、コラーゲン産生が原因となる疾患の予防または治療に対して有効である。またそれを用いてプロスタグランジンEP4受容体が関与する疾患の処理に用いることもできる。

本発明のプロスタグランジンEP4受容体薬を医薬品として臨床で使用する際は、1種または数種のプロスタグランジンI₂誘導体またはその塩をそのまま投与することもできるが、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適時混合されていてもよい。投与形態としては、全身的または局所的に、経口または、非経口の形で投与される。投与剤型としては、経口投与のための錠剤、丸剤、液剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等や、非経口投与のための注射剤、外用液剤、軟膏剤、ゲル剤、坐剤、ペッサリー等が挙げられ、これらの剤型は公知の製剤技術によって製造することができる。投与量は患者の症状や年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効成分量は1日0.0001mg～1g、好ましくは0.001mg～500mgであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

【実施例】

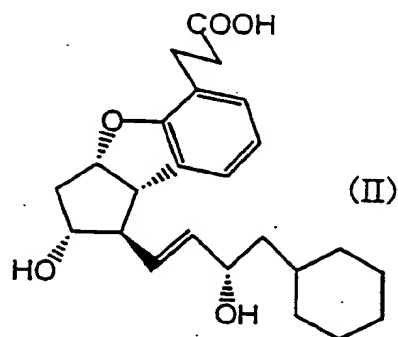
以下、本発明をより詳細に説明するために実施例を示す。

実施例1

PG E₂受容体サブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験：

一般式(I)で示される化合物のうち、下式(II)の化合物は、PG E₂受容体

サブタイプであるEP4受容体に強く結合する。これを、PGE₂受容体サブタイプ発現細胞を用いた実験により、PGE₂と比較して確認した。



方法は既報[Breyer, R.M. et al., J. Biol. Chem. 269, 6163-6169 (1994)]に準じて、クローニングしたヒトEP4受容体サブタイプをCOS-7細胞に一過性に発現させた。この細胞を膜標本として調製した。調製した膜画分(10 μg/tube)は、³H-PGE₂を含む反応液と30℃で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー(10 mM MES (pH 6.0)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA)で停止し、減圧下、吸引濾過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター(GF/C)にトラップし、放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K_d値とB_{max}値は、常法に従ってScatchard plotから求めた。非特異的結合は、過剰量(5 μM)の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。被験化合物による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は³H-PGE₂(5 nM)および被験化合物を各種濃度で添加して行った。

被験化合物の解離定数K_i(nM)は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

結果を表1に示す。

【表 1】

	解離定数 K_i (nM)
	EP4
化合物 (II)	19

実施例 2

ヒト正常肺線維芽細胞におけるコラーゲン産生に対する効果：

式 (II) の化合物の線維芽細胞からのコラーゲン産生抑制作用について、下記の試験法により確認した。ヒト正常肺線維芽細胞を一層に敷き詰めた状態で、48時間培養 (0.45% FBS イーグル MEM 培地) 後、式 (II) の化合物を添加 ($1 \mu\text{M}$) 後、トランスフォーミング成長因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) を 5 ng/ml になるように加え 24 時間培養した。培養上清を凍結乾燥にて濃縮後、上清中のコラーゲン (塩可溶性コラーゲン) を Siricol Collagen Assay Kit (Biocolor 社製品) により定量した。その結果、上清中のコラーゲン量は、

対 照 : $1.1 \mu\text{g}/10$ 万個細胞

化合物 (II) : $0.5 \mu\text{g}/10$ 万個細胞

となった。すなわち、本発明の化合物により TGF- $\beta 1$ によるコラーゲン産生が抑制されることを確認した。

産業上の利用可能性

本発明の化合物であるプロスタグランジン I_2 誘導体は、プロスタグランジン EP4 受容体に強く結合することが明らかとなった。すなわち、本発明の化合物はプロスタグランジン EP4 受容体を介する生理作用の解明のための薬理学的ツール、あるいはプロスタグランジン EP4 受容体が関与する疾患の予防/治療に用

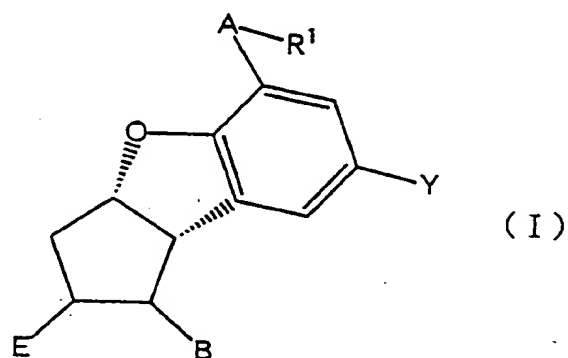
いる医薬品として有用である。

請求の範囲

1. プロスタグランジン I₂ 誘導体を有効成分とするプロスタグランジン EP 4 受容体作用薬。

2. プロスタグランジン I₂ 誘導体がメタフェニレン、カルバサイクリン、イソカルバサイクリン型プロスタグランジン I₂ 誘導体である請求項 1 記載のプロスタグランジン EP 4 受容体作用薬。

3. メタフェニレン型プロスタグランジン I₂ 誘導体が下記の一般式 (I)



[式中、R¹は、

(A) COOR² ここでR²は、

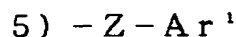
- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数 1 ~ 12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3 ~ 14 の分岐アルキル

3) -Z-R³

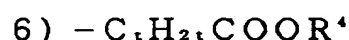
ここでZは原子価結合、またはC_tH_{2t}で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1~6の整数を示し、R³は炭素数3~12のシクロアルキルまたはR⁴の1~3個で置換された炭素数3~12の置換シクロアルキルであり、R⁴は水素または炭素数1~5のアルキル、



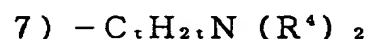
ここで、 n は1～5の整数、



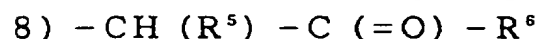
ここで Z は前記定義に同じ、 Ar^1 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニルまたは置換フェニル（ここで、置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアシル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、 p -アセトアミドベンズアミド、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ または $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ であるもの）



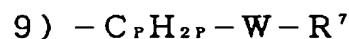
ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



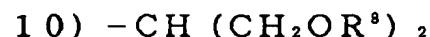
ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



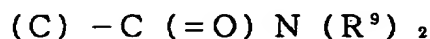
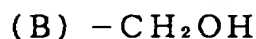
ここで R^5 は水素またはベンゾイル、 R^6 はフェニル、 p -プロモフェニル、 p -クロロフェニル、 p -ビフェニル、 p -ニトロフェニル、 p -ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、



ここで、 W は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^7-$ または、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^7 は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラキルであり、 p は1～5の整数、または、



ここで R^8 は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、



ここで R^9 は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキ

ルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わし、 R^{10} は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの R^9 は同一でも異なってもよいが、一方が $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わす場合は他の R^9 は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ではないものとする、または、

（D） $-\text{CH}_2\text{OTHP}$ （THPはテトラヒドロピラニル基）であり、

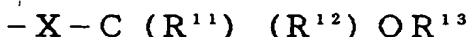
Aは、

- 1) $-(\text{CH}_2)_m-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$
- 3) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
- 4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
- 5) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 6) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または
- 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

ここで、 m は1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、



ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたは t -ブチルであり、Xは、

- 1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 3) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

R^{12} は、

1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、

2) $-Z-Ar^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) $-C_1H_2OR^{14}$

ここで C_1H_2 は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数1~6の直鎖アルキル、炭素数3~6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1~4の直鎖アルキルの1~4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

4) $-Z-R^3$

ここでZ、 R^3 は前記定義に同じ、または、

5) $-C_1H_2-CH=C(R^{15})R^{16}$

ここで C_1H_2 は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

ここでuは1~7の整数であり、 C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数1~6の直鎖アルキルを表わし、

Eは、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1~12のアシル、炭素数7~15のアロイルまたは R^2 (ここで R^2 は前記定義に同じ)を表わし、
一般式はd体、1体またはd 1体を表わす]

で表わされる4, 8-インターm-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体または薬理学的に許容されるその塩である請求項2記載のプロスタグランジンEP4受容体作用薬。

4. Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-O-CH_2-$ である請求項3記

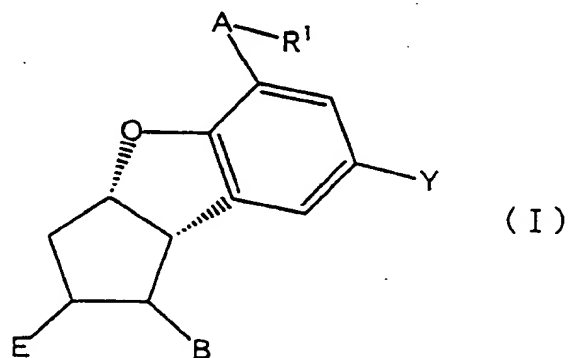
載のプロスタグランジンEP₄受容体作用薬。

5. 請求項1ないし4記載のプロスタグランジンEP₄受容体作用薬を有効成分とするコラーゲン産生抑制剤。

6. プロスタグランジンI₂誘導体の有効量を投与することを特徴とするプロスタグランジンEP₄受容体が関与する疾患を処理する方法。

7. プロスタグランジンI₂誘導体がメタフェニレン、カルバサイクリン、イソカルバサイクリン型プロスタグランジンI₂誘導体である請求項6記載の処理方法。

8. メタフェニレン型プロスタグランジンI₂誘導体下記一般式(I)



[式中、R¹は、

(A) COOR² ここでR²は、

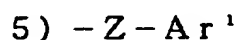
- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル
- 3) -Z-R³

ここでZは原子価結合、またはC、H、_tで表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³は炭素数3～12のシクロアルキル

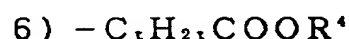
または R^4 の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、 R^4 は水素または炭素数1～5のアルキル、



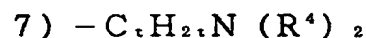
ここで、 n は1～5の整数、



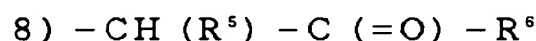
ここで Z は前記定義に同じ、 Ar^1 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニルまたは置換フェニル（ここで、置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、 p -アセトアミドベンズアミド、 $-CH=N-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-Ph$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ または $-NH-C(=O)-NH_2$ であるもの）、



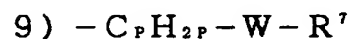
ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



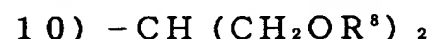
ここで C_tH_{2t} 、 R^4 は前記定義に同じ、



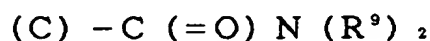
ここで R^5 は水素またはベンゾイル、 R^6 はフェニル、 p -プロモフェニル、 p -クロロフェニル、 p -ピフェニル、 p -ニトロフェニル、 p -ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、



ここで、 W は $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^7-$ または、 $-C\equiv C-$ であり、 R^7 は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラ



ここで R^8 は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、



ここで R^9 は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは $-SO_2R^{10}$ を表わし、 R^{10} は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの R^9 は同一でも異なってもよいが、一方が $-SO_2R^{10}$ を表わす場合は他の R^9 は $-SO_2R^{10}$ ではないものとする、または、

（D） $-CH_2OTHP$ （THPはテトラヒドロピラニル基）であり、

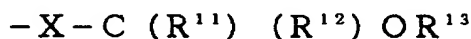
Aは、

- 1) $-(CH_2)_m-$
- 2) $-CH=CH-CH_2-$
- 3) $-CH_2-CH=CH-$
- 4) $-CH_2-O-CH_2-$
- 5) $-CH=CH-$
- 6) $-O-CH_2-$ または
- 7) $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 m は1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、



ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたは t -ブチルであり、Xは、

- 1) $-CH_2-CH_2-$
- 2) $-CH=CH-$
- 3) $-C\equiv C-$ であり、

R^{12} は、

1) 炭素数 1～12 の直鎖アルキル、炭素数 3～14 の分岐アルキルまたは、

2) $-Z-Ar^2$

ここで Z は前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも 1 個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) $-C_6H_4-OR^{14}$

ここで C_6H_4 は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数 1～6 の直鎖アルキル、炭素数 3～6 の分岐アルキル、フェニル、少なくとも 1 個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数 1～4 の直鎖アルキルの 1～4 個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

4) $-Z-R^3$

ここで Z、 R^3 は前記定義に同じ、または、

5) $-C_6H_4-CH=C(R^{15})R^{16}$

ここで C_6H_4 は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

ここで u は 1～7 の整数であり、 C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数 1～6 の直鎖アルキルを表わし、

E は、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数 1～12 のアシル、炭素数 7～15 のアロイルまたは R^2 (ここで R^2 は前記定義に同じ) を表わし、

一般式は d 体、l 体または d l 体を表わす]

で表わされる 4, 8-インターm-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体または薬理学的に許容されるその塩である請求項 7 記載の処理方法。

9. Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-O-CH_2-$ である請求項8記載の処理方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61P43/00, A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61P43/00, A61P13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	YU Hisahiro, "Prostacyclin Release by Rat Cardiac Fibroblasts Inhibition of Collagen Expression", Hypertension, Vol.30, No.5 (1997), P.1047-1053, Full text, especially, P.1048, left column, lines 5-9; P.1050, right column, line 7 to P.1051, left column, line 7; P.1052, right column, lines 8-36	5 1-4
X A	GALLAGHER Ann, "Bradykinin-Induced Reductions in Collagen Gene Expression Involve Prostacyclin", Hypertension, Vol.32, No.1 (1998), P.84-88, Full text, especially, lines 9-15 in ABSTRACT; P.84, right column, lines 1-4; RESULTS	5 1-4
A	KIRIYAMA Michitaka, "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoïd receptors expressed in Chinese hamster ovary cells", Br. J. Pharmacol., Vol.122, No.2 (1997), P.217-224	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 June, 2000 (05.06.00)Date of mailing of the international search report
13 June, 2000 (13.06.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01556

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 6-9 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☒ Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although the term "Prostaglandin I2 derivative" involves various compounds, use of the word "derivative" makes it unclear what particular constituents are involved therein or not. Therefore, the International Search cannot be fully practiced on the corresponding claims.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest: ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61P43/00, A61P13/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61P43/00, A61P13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	YU Hisahiro, " Prostacyclin Release by Rat Cardiac Fibroblasts Inhibition of Collagen Expression", Hypertension, Vol. 30, No. 5 (1997年) P. 1047-1053, 全文, 特にP. 1048左欄第5行~9行, P. 1050右欄第7行~P. 1051左欄第7行, P. 1052右欄第8行~第36行	5 1-4
X A	GALLAGHER Ann, " Bradykinin-Induced Reductions in Collagen Gen	5 1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.06.00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 6-9 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (i V) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
「プロスタグランジン I₂ 誘導体」なる語には、種々の化合物が包含されるが、「誘導体」なる語を含むため、具体的にどの成分が包含され、また、含まれないのかが不明確となっている。したがって、当該請求の範囲については、完全な国際調査を行うことができなかった。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>e Expression Involve Prostacyclin", Hypertension, Vol. 32, No. 1 (1998年) P. 84-88, 全文, 特にABSTRACT欄第9行~第15行, P. 84右欄第1行~第4行, RESULTS欄</p> <p>KIRIYAMA Michitaka, "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoïd receptors expressed in Chinese hamster ovary cells", Br. J. Pharmacol., Vol. 122, No. 2 (1997年) P. 217-224</p>	1-5